



19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

12 Pat ntschrift  
10 DE 101 00 586 C 1

51 Int. Cl.<sup>7</sup>:  
C 12 N 15/11  
C 12 N 15/87  
C 12 N 15/63

21 Aktenzeichen: 101 00 586.5-41  
22 Anmeldetag: 9. 1. 2001  
43 Offenlegungstag: -  
45 Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung: 11. 4. 2002

DE 101 00 586 C 1

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

73 Patentinhaber:  
Ribopharma AG, 95447 Bayreuth, DE  
74 Vertreter:  
Gaßner, W., Dr.-Ing., Pat.-Anw., 91052 Erlangen

72 Erfinder:  
Kreutzer, Roland, Dr., 95447 Bayreuth, DE; Limmer,  
Stefan, Dr., 95447 Bayreuth, DE; Rost, Sylvia, Dr.,  
95447 Bayreuth, DE; Hadwiger, Philipp, Dr., 95447  
Bayreuth, DE

55 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht  
gezogene Druckschriften:  
WO 00 44 895 A1

54 Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens

57 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Hemmung der  
Expression eines Zielgens in einer Zelle, umfassend die  
folgenden Schritte:  
Einführen mindestens eines Oligoribonukleotids (dsRNA  
I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens aus-  
reichenden Menge,  
wobei das Oligoribonukleotid (dsRNA I) eine doppelsträn-  
gige aus höchstens 49 aufeinanderfolgenden Nukleotid-  
paaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang  
(S1) oder zumindest ein Abschnitt des Strangs (S1) der  
doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen  
ist,  
und wobei zumindest ein Ende (E1) des Oligoribonukleo-  
tids (dsRNA I) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten  
einzelssträngigen Abschnitt aufweist.

DE 101 00 586 C 1

- Fire, A., Xu, S., Montgomery, M. K., Kostas, S. A., Driver, S. E., and Mello, C. C., 1998. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 391, 806–811.
- Fire, A., 1999. RNA-triggered genesilencing. *Trends Genet.* 15, 358–363.
- Freier, S. M., Kierzek, R., Jaeger, J. A., Sugimoto, N., Caruthers, M. H., Neilson, T., and Turner, D. H., 1986. Improved freeenergy parameters for prediction of RNA duplex stability. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83, 9373–9377.
- Hammond, S. M., Bernstein, E., Beach, D., and Hannon, G. J., 2000. An RNA-directed nuclease mediates post-transcriptional gene silencing in *Drosophila* cells. *Nature* 404, 293–296.
- Limmer, S., Hofmann, H.-P., Ott, G., and Sprinzl, M., 1993. The 3'-terminal end (NCCA) of tRNA determines the structure and stability of the aminoacyl acceptor stem. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 6199–6202.
- Montgomery, M. K. and Fire, A., 1998. Double-stranded RNA as a mediator in sequence-specific genetic silencing and cosuppression. *Trends Genet.* 14, 255–258.
- Montgomery, M. K., Xu, S., and Fire, A., 1998. RNA as a target of double-stranded RNA-mediated genetic interference in *Caenorhabditis elegans*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 15502–15507.
- Ui-Tei, K., Zenno, S., Miyata, Y., and Saigo, K., 2000. Sensitive assay of RNA interference in *Drosophila* and Chinese hamster cultured cells using firefly luciferase gene as target. *FEBS Lett.* 479, 79–82.
- Zamore, P. D., Tuschl, T., Sharp, P. A., and Bartel, D. P., 2000. RNAi: double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals. *Cell* 101, 25–33.

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:  
Einführen mindestens eines Oligoribonukleotids (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,  
wobei das Oligoribonukleotid (dsRNA I) eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinanderfolgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (S1) oder zumindest ein Abschnitt des Strangs (S1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,  
und wobei zumindest ein Ende (E1) des Oligoribonukleotids (dsRNA I) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten einzelsträngigen Abschnitt aufweist.
2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) zumindest ein nicht nach Watson & Crick gepaartes Nukleotid aufweist.
3. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei beide Enden (E1, E2) ungepaarte Nukleotide aufweisen.
4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Ende (E1) das 3'-Ende eines Strangs der doppelsträngigen Struktur ist.
5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein weiteres, vorzugsweise entsprechend dem Oligoribonukleotid (dsRNA I) nach einem der vorhergehenden Ansprüche ausgebildetes, Oligoribonukleotid (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,  
wobei ein Strang (S1) oder zumindest ein Abschnitt des Strangs (S1) der doppelsträngigen Struktur des Oligoribonukleotids (dsRNA I) komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist,  
und wobei ein Strang (S2) oder zumindest ein Abschnitt des Strangs (S2) der doppelsträngigen Struktur des weiteren Oligoribonukleotids (dsRNA II) komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.
6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das weitere Oligoribonukleotid (dsRNA II) eine doppelsträngige aus mindestens 49 aufeinanderfolgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei das Oligoribonukleotid (dsRNA I) und/oder das weitere Oligoribonukleotid (dsRNA II) eine doppelsträngige aus weniger als 25 aufeinanderfolgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist/en.
8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinandergrenzen.
9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.
10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zelle vor dem Einführen des/der Oligoribonukleotids/e (dsRNA I, dsRNA II) mit Interferon behandelt wird.
11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das/die Oligoribonukleotid/e (dsRNA I, dsRNA II) in micellare Strukturen, vorzugsweise in Liposomen, eingeschlossen wird/werden.
12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das/die Oligoribonukleotid/e (dsRNA I, dsRNA II) in virale natürliche Kapside oder in auf chemischem oder enzymatischem Weg hergestellte künstliche Kapside oder davon abgeleitete Strukturen eingeschlossen wird/werden.
13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 des Sequenzprotokolls aufweist.
14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Entwicklungsgen, Priongen.
15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.
16. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.
17. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.
18. Verfahren nach Anspruch 17, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

19. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.
20. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die doppelsträngige Struktur durch eine chemische Verknüpfung der beiden Stränge stabilisiert wird.
21. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.
22. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen oder in der Nähe der beiden Enden (E1, E2) gebildet ist.
23. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder Polyethylenglycol-Ketten sind.
24. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.
25. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.
26. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.
27. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.
28. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.
29. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.
30. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das/die Oligoribonukleotid/e (dsRNA I, dsRNA II) an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.
31. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.
32. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
33. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
34. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das/die Oligoribonukleotid/e (dsRNA I, dsRNA II) zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist/sind.
35. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.
36. Verwendung eines Oligoribonukleotids (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle, wobei das Oligoribonukleotid (dsRNA I) eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinanderfolgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, wobei ein Strang (S1) oder zumindest ein Abschnitt des Strangs (S1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist, und wobei zumindest ein Ende (E1) des Oligoribonukleotids (dsRNA I) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten einzelsträngigen Abschnitt aufweist.
37. Verwendung nach Anspruch 36, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) zumindest ein nicht nach Watson & Crick gepaartes Nukleotid aufweist.
38. Verwendung nach einem der Ansprüche 36 oder 37, wobei beide Enden (E1, E2) ungepaarte Nukleotide aufweist.
39. Verwendung nach einem der Ansprüche 36 bis 38, wobei das Ende (E1) das 3'-Ende eines Strangs der doppelsträngigen Struktur ist.
40. Verwendung nach einem der Ansprüche 36 bis 39, wobei zumindest ein weiteres, vorzugsweise entsprechend dem Oligoribonukleotid (dsRNA I) nach einem der vorhergehenden Ansprüche ausgebildetes, Oligoribonukleotid (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei ein Strang (S1) oder zumindest ein Abschnitt des Strangs (S1) der doppelsträngigen Struktur des Oligonukleotids komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein Strang (S2) oder zumindest ein Abschnitt des Strangs (S2) der doppelsträngigen Struktur des weiteren Oligonukleotids (dsRNA II) komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.
41. Verwendung nach einem der Ansprüche 36 bis 40, wobei das weitere Oligoribonukleotid eine doppelsträngige aus mindestens 49 aufeinanderfolgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist.
42. Verwendung nach einem der Ansprüche 36 bis 40, wobei das Oligoribonukleotid und/oder das weitere Oligoribonukleotid eine doppelsträngige aus weniger als 25 aufeinanderfolgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist/en.
43. Verwendung nach einem der Ansprüche 36 bis 42, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinandergrenzen.
44. Verwendung nach einem der Ansprüche 36 bis 43, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.
45. Verwendung nach einem der Ansprüche 36 bis 44, wobei die Zelle vor dem Einführen des/der Oligoribonukleotids/e mit Interferon behandelt wird.
46. Verwendung nach einem der Ansprüche 36 bis 45, wobei das/die Oligoribonukleotid/e (dsRNA I, dsRNA II) in micellare Strukturen, vorzugsweise in Liposomen, eingeschlossen wird/werden.
47. Verwendung nach einem der Ansprüche 36 bis 46, wobei das/die Oligoribonukleotid/e (dsRNA I, dsRNA II) in

virale natürliche Kapside oder in auf chemischem oder enzymatischem Weg hergestellte künstliche Kapside oder davon abgeleitete Strukturen eingeschlossen wird/werden.

48. Verwendung nach einem der Ansprüche 36, bis 47, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 des Sequenzprotokolls aufweist.
- 5 49. Verwendung nach einem der Ansprüche 36 bis 48, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Entwicklungsgen, Prionen.
50. Verwendung nach einem der Ansprüche 36 bis 49, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.
51. Verwendung nach einem der Ansprüche 36 bis 50, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.
- 10 52. Verwendung nach Anspruch 51, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.
53. Verwendung nach Anspruch 52, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.
54. Verwendung nach einem der Ansprüche 36 bis 53, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.
- 15 55. Verwendung nach einem der Ansprüche 36 bis 54, wobei die doppelsträngige Struktur durch eine chemische Verknüpfung der beiden Stränge stabilisiert wird.
56. Verwendung nach einem der Ansprüche 36 bis 55, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.
- 20 57. Verwendung nach einem der Ansprüche 36 bis 56, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen oder in der Nähe der beiden Enden (E1, E2) gebildet ist.
58. Verwendung nach einem der Ansprüche 36 bis 57, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinocooxy-1,3-propaniol)- und/oder Polyethylenglycol-Ketten sind.
- 25 59. Verwendung nach einem der Ansprüche 36 bis 58, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloge gebildet ist.
60. Verwendung nach einem der Ansprüche 36 bis 59, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.
61. Verwendung nach einem der Ansprüche 36 bis 60, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloge gebildet ist.
- 30 62. Verwendung nach einem der Ansprüche 36 bis 61, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.
63. Verwendung nach einem der Ansprüche 36 bis 62, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.
- 35 64. Verwendung nach einem der Ansprüche 36 bis 63, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen gebildet ist.
65. Verwendung nach einem der Ansprüche 36 bis 64, wobei das/die Oligoribonukleotid/e (dsRNA I, dsRNA II) an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist.
- 40 66. Verwendung nach einem der Ansprüche 36 bis 65, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.
67. Verwendung nach einem der Ansprüche 36 bis 66, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
68. Verwendung nach einem der Ansprüche 36 bis 67, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
- 45 69. Verwendung nach einem der Ansprüche 36 bis 68, wobei das/die Oligoribonukleotid/e (dsRNA I, dsRNA II) zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
70. Verwendung nach einem der Ansprüche 36 bis 67, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.
- 50 71. Oligoribonukleotid (dsRNA I) mit einer doppelsträngigen aus höchstens 49 aufeinanderfolgenden Nukleotidpaaren gebildeten Struktur, wobei ein Strang (S1) oder zumindest ein Abschnitt des Strangs (S1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zu einem Zielgen ist, wobei zumindest ein Ende (E1) des Oligoribonukleotids (dsRNA I) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten einzelsträngigen Abschnitt aufweist, und wobei die Sequenz des Zielgens eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 des Sequenzprotokolls ist.
- 55 72. Oligoribonukleotid nach Anspruch 71, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) zumindest ein nicht nach Watson & Crick gepaartes Nukleotid aufweist.
73. Oligoribonukleotid nach einem der Ansprüche 71 und 72, wobei beide Enden (E1, E2) ungepaarte Nukleotide aufweisen.
74. Oligoribonukleotid nach einem der Ansprüche 71 bis 73, wobei das Ende (E1) das 3'-Ende eines Strangs oder beider Stränge der doppelsträngigen Struktur ist.
- 60 75. Oligoribonukleotid nach einem der Ansprüche 71 bis 74, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Entwicklungsgen, Prionen.
76. Oligoribonukleotid nach einem der Ansprüche 71 bis 75, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.
- 65 77. Oligoribonukleotid nach einem der Ansprüche 71 bis 76, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.
78. Oligoribonukleotid nach Anspruch 77, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.
79. Oligoribonukleotid nach Anspruch 17, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus

oder Viroid ist.

80. Oligoribonukleotid nach einem der Ansprüche 71 bis 79, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

81. Oligoribonukleotid nach einem der Ansprüche 71 bis 80, wobei die doppelsträngige Struktur durch eine chemische Verknüpfung der beiden Stränge stabilisiert ist.

82. Oligoribonukleotid nach einem der Ansprüche 71 bis 81, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet ist.

83. Oligoribonukleotid nach einem der Ansprüche 71 bis 82, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen oder in der Nähe der beiden Enden gebildet ist.

84. Oligoribonukleotid nach einem der Ansprüche 71 bis 83, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder Polyethylenglycol-Ketten sind.

85. Oligoribonukleotid nach einem der Ansprüche 71 bis 84, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.

86. Oligoribonukleotid nach einem der Ansprüche 71 bis 85, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.

87. Oligoribonukleotid nach einem der Ansprüche 71 bis 86, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

88. Oligoribonukleotid nach einem der Ansprüche 71 bis 87, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

89. Oligoribonukleotid nach einem der Ansprüche 71 bis 88, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.

90. Oligoribonukleotid nach einem der Ansprüche 71 bis 89, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.

91. Oligoribonukleotid nach einem der Ansprüche 71 bis 90, wobei die Oligoribonukleotid (dsRNA I, dsRNA II) an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist.

92. Oligoribonukleotid nach einem der Ansprüche 71 bis 91, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

93. Oligoribonukleotid nach einem der Ansprüche 71 bis 92, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

94. Oligoribonukleotid nach einem der Ansprüche 71 bis 93, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

95. Oligoribonukleotid nach einem der Ansprüche 71 bis 94, wobei die Oligoribonukleotid (dsRNA I, dsRNA II) zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

96. Oligoribonukleotid nach einem der Ansprüche 71 bis 95, wobei das/die Oligoribonukleotid/e (dsRNA I, dsRNA II) in micellare Strukturen, vorzugsweise in Liposomen, eingeschlossen ist.

97. Oligoribonukleotid nach einem der Ansprüche 71 bis 96, wobei das/die Oligoribonukleotid/e (dsRNA I, dsRNA II) in virale natürliche Kapside oder in auf chemischem oder enzymatischem Weg hergestellte künstliche Kapside oder davon abgeleitete Strukturen eingeschlossen wird/werden.

98. Kit umfassend

mindestens ein Oligoribonukleotid (dsRNA I) nach einem der vorhergehenden Ansprüche und

mindestens ein weiteres Oligoribonukleotid (dsRNA II) mit einer doppelsträngigen aus mindestens 49 aufeinanderfolgenden Nukleotidpaaren gebildeten Struktur, wobei ein Strang oder zumindest ein Abschnitt des Strangs der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und/oder

Interferon.

99. Kit nach Anspruch 98, wobei zumindest ein Ende (E1) des weiteren Oligoribonukleotids (dsRNA II) zumindest einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten einzelsträngigen Abschnitt aufweist.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

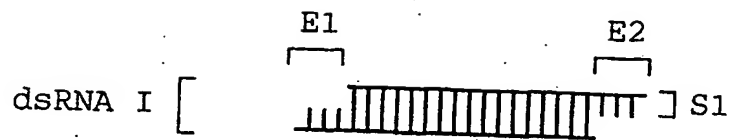


Fig. 1a



Fig. 1b

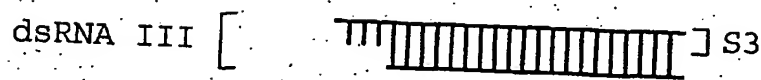


Fig. 1c

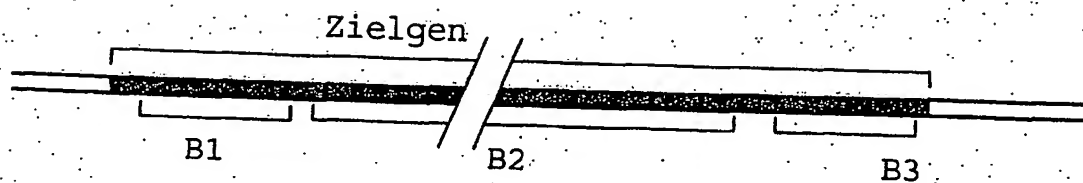


Fig. 2